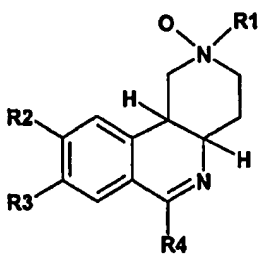


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <b>(51) Internationale Patentklassifikation 6 :</b><br><b>C07D 471/04, A61K 31/44, C07D 491/14</b><br><b>// (C07D 471/04, 221:00, 221:00)</b>   |  | <b>A1</b>  | <b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/57118</b> |
|   |  | <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b>  | 11. November 1999 (11.11.99)                                    |
| <b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/02827  |  | <b>(72) Erfinder; und</b>  |   |
| <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 27. April 1999 (27.04.99)   |  | <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> FLOCKERZI, Dieter [DE/DE]; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE).   |   |
| <b>(30) Prioritätsdaten:</b><br>98108124.3 5. Mai 1998 (05.05.98) EP  |  | <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).  |   |
| <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).  |  | <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). |   |
| <b>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US):</b><br>GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE). AMSCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). BÄR, Thomas; Berggässle 5, D-78479 Reichenau (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Flurweg 3a, D-78464 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). BUNDSCHUH, Daniela; Rheingutstrasse 17, D-78462 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE). |  | <b>Veröffentlicht</b><br>Mit internationalem Recherchenbericht.<br>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.   |   |
| <b>(54) Title:</b> NOVEL N-OXIDES   |  |  |   |
| <b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE N-OXIDE   |  |  |   |
|  <p style="text-align: right;">(I)</p>   |  |  |   |
| <b>(57) Abstract</b><br>The invention relates to compounds of formula (I) wherein R1, R2, R3 and R4 have the meanings given in the description. Said compounds are novel active bronchial therapeutic agents.   |  |  |   |
| <b>(57) Zusammenfassung</b><br>Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3 und R4 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.  |  |  |   |

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidshan                 | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      | ML | Mali  | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | MN | Mongolei  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MR | Mauretanien                                     | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MW | Malawi  | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MX | Mexiko  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | NE | Niger   | UZ | Usbekistan                     |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NL | Niederlande                                     | VN | Vietnam                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NO | Norwegen  | YU | Jugoslawien                    |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NZ | Neuseeland                                      | ZW | Zimbabwe                       |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen   |    |                                |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea                    | PT | Portugal  |    |                                |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                        | RO | Rumänien  |    |                                |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                         | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LI | Liechtenstein                     | SD | Sudan   |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                         | SE | Schweden  |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LR | Liberia                           | SG | Singapur  |    |                                |
| EE | Estland                      |    |                                   |    |   |    |                                |

## Neue N-Oxide

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Benzonaphthyridin-N-Oxide, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

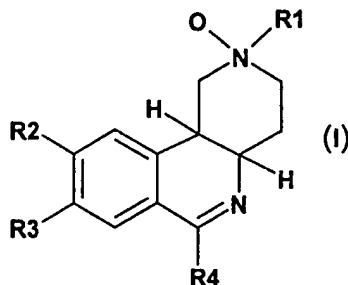
### Bekannter technischer Hintergrund

In der DE-OS 21 23 328 und im USP 3,899,494 werden substituierte Benzonaphthyridine beschrieben, die sich durch ausgeprägte Blutplättchenaggregationshemmung auszeichnen. In EP 247 971 und WO91/17991 werden 6-Phenylbenzonaphthyridine zur Behandlung entzündlicher Atemwegserkrankungen offenbart.

### Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen der Formel I, die sich von den Verbindungen der EP 247 971 bzw. WO91/17991 durch die Substitution am 6-Phenylring und das Vorhandensein eines N-Oxids in 2-Position unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I,



worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R5 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei

R7 Hydroxy, 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet und

R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

1-4C-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- und bevorzugt der Ethyl- und Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy-, der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, insbesondere der 2,2,2-Trifluorethoxy- und bevorzugt der Difluormethoxyrest genannt.

1-2C-Alkylendioxy steht beispielsweise für den Methylendioxy- (-O-CH<sub>2</sub>-O-) und den Ethylendioxyrest (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-).

Halogen im Sinne der Erfindung ist Fluor, Chlor und Brom.

1-8C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Octyloxy-, Heptyloxy-, Hexyloxy-, Pentyloxy-, Methylbutoxy-, Ethylpropoxy-, Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy- und bevorzugt der Isopropoxy-, Ethoxy- und Methoxyrest.

1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl- (5-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl- (4-Methylpentyl-), Neoheptyl- (3,3-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkyl steht für den Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest.

3-7C-Cycloalkylmethyl steht für einen Methylrest, der durch einen der vorstehend genannten 3-7C-Cycloalkylreste substituiert ist. Beispielsweise genannt seien die Cycloalkylmethylreste Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl und Cyclopentylmethyl.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen - zum Beispiel im Fall einer Carboxyl-Substitution - auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfaßt daher auch alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel I, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel I.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
- R3 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
- R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R5 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei
- R7 Hydroxy, 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet und
- R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung der hervorzuhebenden Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 Methyl bedeutet,
- R2 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R3 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R5 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei
- R7 Hydroxy, 1-8C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet und
- R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

- R1 Methyl bedeutet,
- R2 Methoxy, Ethoxy oder Propoxy bedeutet,
- R3 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
- R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei
- R7 Hydroxy oder 1-8C-Alkoxy bedeutet und
- R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl oder 5-7C-Cycloalkyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung der besonders hervorzuhebenden Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

- R1 Methyl bedeutet,
- R2 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
- R3 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
- R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei
- R7 Hydroxy oder 1-8C-Alkoxy bedeutet und
- R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl oder 5-7C-Cycloalkyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

- R1 Methyl bedeutet,
- R2 Ethoxy oder Propoxy bedeutet,
- R3 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
- R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei

- R7 1-4C-Alkoxy bedeutet und
- R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl oder 5-7C-Cycloalkyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl- oder 1-Hexahydroazepinylrest darstellen,
- sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung der bevorzugten Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

- R1 Methyl bedeutet,
- R2 Ethoxy bedeutet,
- R3 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
- R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei
- R7 1-4C-Alkoxy bedeutet und
- R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl oder 5-7C-Cycloalkyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl- oder 1-Hexahydroazepinylrest darstellen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

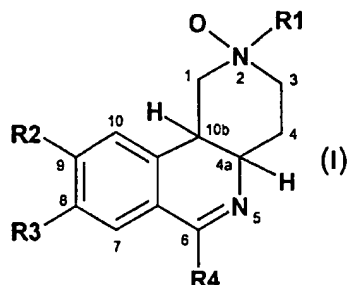
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

- R1 Methyl bedeutet,
- R2 Ethoxy oder Propoxy bedeutet,
- R3 Methoxy bedeutet,
- R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R6 CO-R8 bedeutet, wobei
- R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl bedeuten,
- sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich um chirale Verbindungen mit Chiralitätszentren in den Positionen 2, 4a und 10b



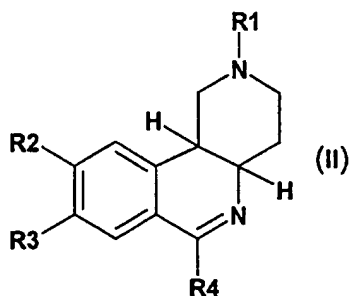
Numerierung:



Gegenstand der Erfindung sind alle acht denkbaren Diastereomeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis zueinander. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 10b cis-ständig zueinander sind.

Besonders bevorzugt sind in diesem Zusammenhang solche Verbindungen der Formel I, die in den Positionen 4a und 10b dieselbe absolute Konfiguration haben wie die als Ausgangsprodukt einsetzbare Verbindung (-)-cis-4-Amino-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1-methylpiperidin-dihydrochlorid mit dem optischen Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = -65,5^\circ$  (c=1, Methanol).

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,



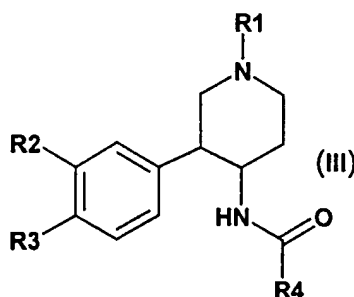
in denen R1, R2, R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, einer N-Oxidation unterwirft und gewünschtenfalls anschließend die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von Wasserstoffperoxid in Methanol oder mit Hilfe von m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Wei-

che Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielsweise können aus Verbindungen der Formel I, worin R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest und R6 eine Estergruppe darstellt durch saure oder alkalische Verseifung die entsprechenden Säuren erhalten werden oder durch Umsetzung mit Aminen der Formel HN(R81)R82, worin R81 und R82 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, die entsprechenden Amide dargestellt werden. Die Umsetzungen erfolgen zweckmäßigerweise analog dem Fachmann bekannter Methoden.

Verbindungen der Formel II, worin R1, R2, R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, können aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III



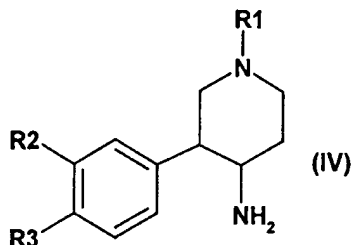
worin R1, R2, R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch eine Cyclokondensationsreaktion hergestellt werden.

Die Cyclokondensation erfolgt ebenfalls auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise gemäß Bischler-Napieralski (z.B. so, wie in J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282 beschrieben) in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie beispielsweise Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Thionylchlorid oder bevorzugt Phosphoroxyltrichlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, oder in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol, oder einem sonstigen inerten Lösungsmittel wie Acetonitril, oder ohne weiteres Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Kondensationsmittel, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs- bzw. Kondensationsmittels.

Enantiomerenreine Verbindungen der Formel II können in bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert oder durch stereo-

selektive Synthesemethoden hergestellt werden. Solche Trennverfahren und Synthesemethoden sind beispielsweise in der EP 247 971 und in der DE 42 17 401 beschrieben.

Verbindungen der Formel III, worin R1, R2, R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind aus den entsprechenden Verbindungen der Formel IV,



worin R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R4-CO-X, worin R4 die oben angegebene Bedeutung hat und X eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise ein Chloratom darstellt, zugänglich. Beispielsweise wird die Benzoylierung wie in den nachfolgenden Beispielen nach dem Einhorn-Verfahren, der Schotten-Baumann-Variante oder wie in J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808 beschrieben, durchgeführt.

Die Herstellung von cis/trans-Racemat-Gemischen und von reinen cis-Racematen von Verbindungen der Formel IV ist beispielsweise im USP 3,899,494, in DE-OS 21 23 328 und in DE-OS 16 95 782 beschrieben. Reine cis-Enantiomere der Verbindungen der Formel IV können beispielsweise nach den Verfahren erhalten werden, wie sie in EP 0 247 971 und in DE 42 17 401 offenbart sind.

Verbindungen der Formel R4-CO-X sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. einem Keton, wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon, einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlage-

runge Salz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, SF für Summenformel, MG für Molgewicht, Ber. für Berechnet, Gef. für Gefunden. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

BeispieleEndprodukte

1. cis-9-Ethoxy-8-methoxy-2-methyl-6-(4-diisopropylaminocarbonylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin-N-2-oxid

Eine Lösung von 5,0 g (-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-diisopropylaminocarbonylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin in 40 ml Methanol wird mit 6 ml 30 % Wasserstoffperoxid ca. 2 Tage bei RT gerührt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle) versetzt man das Reaktionsgemisch mit 7 g festem Natriumsulfit und rührt noch ca. 1 h bei RT nach. Nach dem Absaugen des Reaktionsgemisches extrahiert man das Filtrat mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, anschließend mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach dem Absaugen und Einengen der Produktlösung kristallisiert man den erhaltenen festen Rückstand in einem Aceton/Ethylacetat-Gemisch (10+1) um. Man erhält 2,7 g der Titelverbindung als farblose feine Kristalle vom Schmp. 195-198°C.

SF: C<sub>29</sub> H<sub>39</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> x 1,38 H<sub>2</sub>O; MG: 518,52

Elementaranalyse: Ber.: C 67,19 H 8,12 N 8,11

Gef.: C 67,18 H 8,00 N 8,13

Ausgehend von den entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die folgenden zwei Endprodukte analog zu Beispiel 1 hergestellt:

2. cis-9-Ethoxy-2-methyl-8-methoxy-6-(4-dibutylaminocarbonylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin-N-2-Oxid

SF: C<sub>31</sub> H<sub>43</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub>; MW: 521,7; Schmp. 66 - 80 °C (langsames Zerfließen), über 80 °C Zersetzung

3. cis-8-Methoxy-2-methyl-9-propoxy-6-(4-dibutylaminocarbonylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin-N-2-Oxid

SF: C<sub>32</sub> H<sub>45</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub>; MW: 535,7; Schmp. 104 - 108 °C (langsames Zerfließen), über 108 °C Zersetzung

**Ausgangsverbindungen****A1. (-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-diisopropylaminocarbonylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin-hydrochlorid**

6,36 g (-)-cis-Terephthalsäure-N,N-diisopropyl-N'-[3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]-diamid werden in 100 ml Acetonitril und 12 ml Phosphoroxyltrichlorid 15 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phosphoroxyltrichlorids verteilt man den Rückstand zwischen Dichlormethan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Den festen Rückstand reinigt man durch Kieselgelchromatographie, separiert die Hauptproduktfraktion und engt diese ein. Den festen Rückstand löst man in wenig Methanol, versetzt die Lösung mit 1 Äquivalent wäßriger HCl und engt ein. Der feste Rückstand wird in Methanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhält 4,51 g der Titelverbindung als Hydrochlorid-0,6-Hydrat mit dem Schmp. 175-179°C (unscharf).

SF: C<sub>29</sub> H<sub>39</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> x HCl x 0,6 H<sub>2</sub>O; MG: 524,92

Elementaranalyse: Ber.: C 66,36 H 7,91 Cl 6,75 N 8,01

Gef.: C 66,28 H 7,99 Cl 6,87 N 7,97

Optischer Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -42,7^\circ$  (c=1, Methanol).

Die freie Base wird aus dem Hydrochlorid durch Extraktion mit Dichlormethan nach Behandeln mit verdünnter Natronlauge erhalten.

Ausgehend von den entsprechenden Ausgangsverbindungen werden A2 und A3 analog zu Beispiel A1 hergestellt:

**A2. (-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-2-methyl-6-(4-dibutylaminocarbonylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin-hydrochlorid**

SF: C<sub>31</sub> H<sub>43</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> x 1,1 HCl x 1,17 H<sub>2</sub>O; MG: 566,82; Schmp.: 104-112°C (fest aufgeschäumtes Produkt, langsames Zerfließen);

Elementaranalyse: Ber.: C 65,68 H 8,26 Cl 6,88 N 7,41

Gef.: C 65,80 H 8,09 Cl 6,97 N 7,49

Optischer Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -16,2^\circ$  (c = 1, Methanol).

**A3. (-)-cis-8-Methoxy-2-methyl-9-propoxy-6-(4-dibutylaminocarbonylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin-hydrochlorid**

SF:  $C_{32}H_{45}N_3O_3 \times 1,05 HCl \times 0,58 H_2O$ ; MW: 568,5; Schmp. 105-112 °C (unscharf);

Elementaranalyse: Ber.: C 67,64 H 8,37 Cl 6,55 N 7,39

Gef.: C 67,55 H 8,29 Cl 6,68 N 7,31

Optischer Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -15,8^\circ$  (c=1, Methanol).

**B1. (-)-cis-Terephthalsäure-N,N-diisopropyl-N'-[3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1-methylpiperidin-4-yl]-diamid**

Zur Lösung von 1,5 g (-)-cis-4-Amino-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1-methylpiperidin [hergestellt durch Extraktion der freien Base mit Dichlormethan nach dem Behandeln des entsprechenden Dihydrochlorids ( $[\alpha]_D^{20} = -65,5^\circ$ , c=1, Methanol) mit verdünnter Natronlauge] in 60 ml Dichlormethan und 0,9 ml Triethylamin wird bei RT eine Lösung von 4-Diisopropylaminocarbonylbenzoylchlorid (hergestellt aus 1,5 g 4-Diisopropylaminocarbonylbenzoesäure und Thionylchlorid) in 60 ml Dichlormethan innerhalb von 10 Min. zugetropft. Nach ca. 2 h Rühren extrahiert man mit ca. 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, wäscht die organische Phase noch zweimal mit je 50 ml Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Der nach dem Einengen verbleibende zäh-viskose Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Die im Vakuum eingeeengte Hauptproduktfraktion ergibt einen fest aufschäumenden Rückstand, der in einem Gemisch aus Methanol und Diethylether (ca. 1 + 1 Vol.) umkristallisiert wird. Man erhält 2,7 g der Titelverbindung mit dem Schmp. 75-82°C (unscharfer Bereich, erstarrter Schaum).

SF:  $C_{29}H_{41}N_3O_4$ ; MG: 495,67

Optischer Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -60,1^\circ$  (c=1, Methanol).

Die nachfolgende Verbindung wird analog dem in DE 42 17 401 beschriebenen Verfahren erhalten, wenn in den dort beschriebenen Beispielen anstatt der 3,4-Dimethoxy- die 3-Ethoxy-4-methoxy-Verbindungen eingesetzt werden:

**C1. (-)-cis-4-Amino-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1-methylpiperidin-dihydrochlorid**

SF:  $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2 HCl \times 0,96 H_2O$ ; MG: 354,52; Schmp.: 252-254°C;

Optischer Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -65,5^\circ$  (c=1, Methanol).

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Inhibitoren des Typs 3 und 4 der Zyklisch-Nukleotid-Phosphodiesterase (PDE3, PDE4) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden und zilienstimulierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren wie Interferone, Mitglieder der Tumor Nekrose-Faktorenfamilie, Interleukine, Chemokine, Kolonie-stimulierende Faktoren, Wachstumsfaktoren, Lipidmediatoren (z.B. u.a. PAF, plättchenaktivierender Faktor), bakterielle Faktoren (z.B. LPS), Immunglobuline, Sauerstoffradikale und Verwandte (z.B. Stickstoffmonoxid NO), biogene Amine (z.B. Histamin, Serotonin), Kinine (z.B. Bradykinin), neurogene Mediatoren (wie Substanz P, Neurokinin), Proteine wie z.B. Granulainhaltsstoffe von Leukozyten (u.a. kationische Proteine von Eosinophilen) und Adhärenzproteine (z.B. Integrine). Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen glattnuskelzell-relaxierende Wirkung, z.B. im Bereich des Bronchialsystems, des Blutkreislaufs, und der ableitenden Harnwege. Desweiteren besitzen sie zilienfrequenz-steigernde Wirkung, z.B. im Bronchialsystem.

Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute Humanakzeptanz, eine gute enterale Resorption und eine hohe Bioverfügbarkeit, eine große therapeutische Breite, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine gute Wasserlöslichkeit aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale, Emphysema, COPD); Erkrankungen mit einer Einschränkung der Zilientätigkeit oder verstärkten Anforderungen an die ziliäre Clearance (Bronchitis, Mucoviscidose), Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematosus, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), systemischer Lupus erythematosus, Erkrankun-



gen des Immunsystems (AIDS), einschließlich AIDS-bedingter Enzephalopathien, Autoimmun-Erkrankungen wie Diabetes mellitus (Typ I, Autoimmundiabetes), Multiple Sklerose und der Formenkreis Virus-, Bakterien- oder Parasiten-induzierter Demyelinisierungs-Krankheiten, zerebrale Malaria oder Lyme Erkrankung, Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrome)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; ferner Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Gedächtnisstörungen und Alzheimer's Erkrankung, Candidiasis, Leishmaniosen und Lepra.

Aufgrund ihrer gefäßrelaxierenden Wirksamkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Bluthochdruckerkrankungen verschiedener Genese wie z.B. pulmonarer Hochdruck und den damit zusammenhängenden Begleiterscheinungen, zur Behandlung erektiler Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen, verwendet werden.

Aufgrund ihrer cAMP-steigernden Wirkung können sie aber auch für Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, sowie als antithrombotische, die Plättchen-Aggregation hemmende Substanzen verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Handelsprodukt, bestehend aus einem üblichen Sekundärpackmittel, einem das Arzneimittel enthaltenden Primärpackmittel (beispielsweise eine Ampulle oder ein Blister) und gewünschtenfalls einen Beipackzettel, wobei das Arzneimittel antagonistische Wirkung gegen zyklisch-nukleotid Phosphodiesterasen des Typs 3 und 4 zeigt und zur Abschwächung der Symptome von Krankheiten führt, die in Zusammenhang mit zyklisch-nukleotid Phosphodiesterasen des Typs 3 und 4 stehen, und wobei auf dem Sekundärpackmittel und/oder auf dem Beipackzettel des Handelsprodukts auf die Eignung des Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, die im Zusammenhang mit zyklisch-nukleotid Phosphodiesterasen des Typs 3 und 4 stehen, hingewiesen wird, und wobei das Arzneimittel ein oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I enthält. Das Sekundärpackmittel, das das Arzneimittel enthaltende Primärpackmittel und der Beipackzettel entsprechen ansonsten dem, was der Fachmann als Standard für Arzneimittel dieser Art ansehen würde.

In vorteilhafter Weise eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen auch zur Kombination mit anderen Substanzen, die eine Stimulation von cAMP bewirken, wie Prostaglandine (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> bzw. Prostazyklin) und ihre Abkömmlinge, direkte Adenylatzyklase-Stimulatoren wie Forskolin und verwandte Substanzen, bzw. mittelbar die Adenylatzyklase stimulierende Substanzen wie Katecholamine und adrenerge Rezeptoragonisten, insbesondere Beta-Mimetika. Sie entfalten dabei in Kombination auf Grund ihrer den cAMP-Abbau hemmenden Wirkung eine synergistische, überadditive Wirksamkeit. Diese kommt z.B. bei ihrer Anwendung in Kombination mit PGE<sub>2</sub> zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie zum Tragen.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,1 und 3 mg pro Tag. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie (p.o. oder i.v.) liegt zwischen 0,01 und 10 mg pro Kilogramm und Tag.

### Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE4-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionylleucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminal-verstärkte Chemilumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanzen, welche die Chemilumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen hemmen, sind solche, welche die PDE4 oder PDE3 und PDE4 hemmen. Das letztgenannte Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE4-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?; Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE3/4 inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1991, 344, 682-690; Tenor H and Schudt C, Analysis of PDE isoenzyme profiles in cells and tissues by pharmacological methods. In „Phosphodiesterase Inhibitors“, 21-40, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press 1996. Hatzelmann A et al., Enzymatic and functional aspects of dual-selective PDE3/4-inhibitors. In „Phosphodiesterase Inhibitors“, 147-160, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press, 1996.

**A. Methodik****1. Hemmung der PDE Isoenzyme**

Die PDE-Aktivität wurde gemäß Thompson et al. (1) mit einigen Modifikationen (2) bestimmt. Die Prüfproben enthielten 40 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5 µM cAMP oder cGMP, [<sup>3</sup>H]cAMP oder [<sup>3</sup>H]cGMP (ca. 50.000 cpm/Probe), die unten näher beschriebenen PDE Isoenzym-spezifischen Zusätze, die angegebenen Konzentrationen an Hemmstoff und ein Aliquot der Enzymlösung bei einem Gesamtvolumen von 200 µl. Stammlösungen der zu untersuchenden Verbindungen in DMSO wurden in solchen Konzentrationen hergestellt, daß der DMSO-Gehalt - zur Vermeidung einer Beeinflussung der PDE-Aktivität - in den Prüfproben 1 Vol-% nicht überschritt. Nach 5-minütiger Vorinkubation bei 37°C wurde die Reaktion durch Zugabe des Substrates (cAMP oder cGMP) in Gang gesetzt. Die Proben wurden für weitere 15 Min. bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 50 µl 0,2 N HCl wurde die Reaktion abgebrochen. Nach 10-minütiger Kühlung auf Eis und Zugabe von 25 µg 5'-Nukleotidase (Schlangengift von *Crotalus atrox*) wurde erneut für 10 Min. bei 37°C inkubiert und die Proben dann auf QAE Sephadex A-25-Säulen aufgetragen. Die Säulen wurden mit 2 ml 30 mM Ammoniumformiat (pH 6,0) eluiert. Die Radioaktivität des Eluats wurde gemessen und um die entsprechenden Leerwerte korrigiert. Der Anteil an hydrolysiertem Nucleotid überschritt in keinem Fall 20 % der ursprünglichen Substratkonzentration.

PDE1 (Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-abhängig) aus Rinderhirn: Die Hemmung dieses Isoenzym wurde in Gegenwart von Ca<sup>2+</sup> (1 mM) und Calmodulin (100 nM) unter Verwendung von cGMP als Substrat untersucht (3).

PDE2 (cGMP-stimuliert) aus Rattenherzen wurde chromatografisch gereinigt [Schudt et al. (4)] und in Gegenwart von cGMP (5 µM) unter Verwendung von cAMP als Substrat untersucht.

PDE3 (cGMP-inhibiert) und PDE5 (cGMP-spezifisch) wurden in Homogenaten von menschlichen Blutplättchen [Schudt et al. (4)] unter Verwendung von cAMP bzw. cGMP als Substrat untersucht.

PDE4 (cAMP-spezifisch) wurde im Zytosol von humanen polymorphonuclearen Leukozyten (PMNL) [isoliert aus Leukozytenkonzentraten, siehe Schudt et al. (5)] unter Verwendung von cAMP als Substrat untersucht. Der PDE3-Hemmstoff Motapizon (1 µM) wurde verwendet um die von verunreinigten Blutplättchen ausgehende PDE3 Aktivität zu unterdrücken.

## 2. Statistik

Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden aus den Konzentrations-Hemmkurven durch nichtlineare Regression unter Verwendung des Programms GraphPad InPlot™ (GraphPad Software Inc., Philadelphia, USA) ermittelt.

## 3. Literatur

- (1) Thompson W.J., Terasaki W. L., Epstein P. M. and Strada S. J., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme; Adv. Cycl. Nucl. Res. **1979**, 10, 69-92
- (2) Bauer A.C. und Schwabe U., An improved assay of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A-25; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **1980**, 311, 193-198
- (3) Gietzen K., Sadorf I. und Bader H., A model for the regulation of the calmodulin-dependent enzymes erythrocyte Ca<sup>2+</sup>-transport ATPase and brain phosphodiesterase by activators and inhibitors; Biochem. J. **1982**, 207, 541-548
- (4) Schudt C., Winder S., Müller B. und Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes; Biochem. Pharmacol. **1991**, 42, 153-162
- (5) Schudt C., Winder S., Forderkuntz S., Hatzelmann A. und Ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **1991**, 344, 682-690

**B. Ergebnisse**

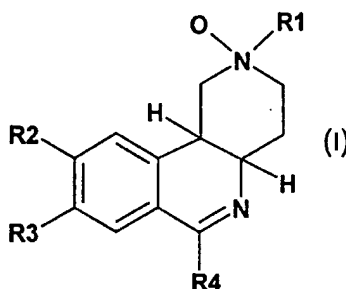
In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die gemäß Punkt A1 ermittelten Hemmkonzentrationen [Hemmkonzentrationen als  $-\log IC_{50}$  (mol/l)] für einige erfindungsgemäße Verbindungen angegeben. Die Nummern der Verbindungen entsprechen den Nummern der Beispiele.

**Tabelle 1**

| Verbindung | PDE4                            | PDE3 |
|------------|---------------------------------|------|
|            | [-log IC <sub>50</sub> , mol/l] |      |
| 1          | 7,20                            | 6,11 |
| 2          | 7,98                            | 5,97 |
| 3          | 7,53                            | 5,68 |

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,



worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R2 und R3 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R5 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei

R7 Hydroxy, 1-8C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet und

R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

## 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R3 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R5 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei



R7 Hydroxy, 1-8C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet und  
R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen,  
sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl bedeutet,  
R2 Methoxy, Ethoxy oder Propoxy bedeutet,  
R3 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,  
R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei  
R5 Wasserstoff bedeutet,  
R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei  
R7 Hydroxy oder 1-8C-Alkoxy bedeutet und  
R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl oder 5-7C-Cycloalkyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl-, 1-Hexahydroazepinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen,  
sowie die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl bedeutet,  
R2 Ethoxy bedeutet,  
R3 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,  
R4 einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei  
R5 Wasserstoff bedeutet,  
R6 CO-R7 oder CO-R8 bedeutet, wobei  
R7 1-4C-Alkoxy bedeutet und  
R8 N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl oder 5-7C-Cycloalkyl bedeuten, oder wobei R81 und R82 zusammen und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen 1-Piperidyl- oder 1-Hexahydroazepinylrest darstellen,  
sowie die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl bedeutet,

- R2    Ethoxy oder Propoxy bedeutet,  
R3    Methoxy bedeutet,  
R4    einen durch R5 und R6 substituierten Phenylrest darstellt, wobei  
R5    Wasserstoff bedeutet,  
R6    CO-R8 bedeutet, wobei  
R8    N(R81)R82 bedeutet, wobei R81 und R82 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl bedeuten,  
sowie die Salze dieser Verbindungen.
6.    Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 10b cis-ständig zueinander sind, sowie die Salze dieser Verbindungen.
7.    Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, die in den Positionen 4a und 10b dieselbe absolute Konfiguration haben, wie die als Ausgangsprodukt einsetzbare Verbindung (-)-cis-4-Amino-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1-methylpiperidin-dihydrochlorid mit dem optischen Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = -65,5^\circ$  (c=1, Methanol).
8.    Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.
9.    Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 zusammen mit den üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
10.   Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen und/oder Dermatosen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02827

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D471/04 A61K31/44 C07D491/14 //(C07D471/04,221:00,  
221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A          | EP 0 247 971 A (SANDOZ)<br>2 December 1987 (1987-12-02)<br>cited in the application<br>page 1, paragraph 1 - page 4, paragraph 1<br>----- | 1,10                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 1999

Date of mailing of the international search report

03/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ternational Application No

PCT/EP-99/02827

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 247971 A                               | 02-12-1987          | AU 599981 B                | 02-08-1990          |
|   |                     | AU 7343787 A               | 03-12-1987          |
|   |                     | DK 273187 A                | 30-11-1987          |
|   |                     | FI 872360 A                | 30-11-1987          |
|   |                     | JP 62294614 A              | 22-12-1987          |
|   |                     | PT 84953 A,B               | 01-06-1987          |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02827

| <b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b><br>IPK 6 C07D471/04 A61K31/44 C07D491/14 //(C07D471/04,221:00, 221:00)   |  |  |
|---|--|--|
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK   |  |  |
| <b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b><br>Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)<br>IPK 6 C07D A61K  |  |  |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen  |  |  |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)   |  |  |
| <b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>  |  |  |
| Kategorie*  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                     | Betr. Anspruch Nr.   |
| A   | EP 0 247 971 A (SANDOZ)<br>2. Dezember 1987 (1987-12-02)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 1, Absatz 1 - Seite 4, Absatz 1<br>----- | 1,10   |
| <input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  |  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie  |  |  |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :<br>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist<br>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)<br>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht<br>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist<br>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist<br>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden<br>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist<br>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |  |  |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche<br>25. August 1999  |  | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts<br>03/09/1999 |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |  | Bevollmächtigter Bediensteter<br>Alfaro Faus, I                  |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02827

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 247971 A  | 02-12-1987                    | AU 599981 B                       | 02-08-1990                    |
|  |                               | AU 7343787 A                      | 03-12-1987                    |
|  |                               | DK 273187 A                       | 30-11-1987                    |
|  |                               | FI 872360 A                       | 30-11-1987                    |
|  |                               | JP 62294614 A                     | 22-12-1987                    |
|  |                               | PT 84953 A,B                      | 01-06-1987                    |
| -----  |                               |                                   |                               |